



IQWiG-Berichte – Nr. 1236

**Bosutinib  
(chronische myeloische  
Leukämie) –**

**Addendum zum Auftrag A21-79**

**Addendum**

Auftrag: A21-134  
Version: 1.0  
Stand: 29.10.2021

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Bosutinib (chronische myeloische Leukämie) – Addendum zum Auftrag A21-79

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

12.10.2021

## **Interne Auftragsnummer**

A21-134

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Marc Schulte
- Moritz Felsch
- Katrin Nink

**Schlagwörter**

Bosutinib, Leukämie – Myeloische – Chronische – BCR/ABL-positiv, Nutzenbewertung, NCT02130557

**Keywords**

Bosutinib, Leukemia – Myelogenous – Chronic – BCR-ABL Positive, Benefit Assessment, NCT02130557

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>v</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Bewertung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Nachgereichte Angaben zur Beobachtungsdauer für die Endpunkte         Übergang in die Blastenkrise und Nebenwirkungen zum finalen Datenschnitt         (12.06.2020) .....</b>	<b>2</b>
<b>2.2 Nachgereichte Ergebnisse zu Folgetherapien in der Studie BFORE (mITT-         Population).....</b>	<b>2</b>
<b>2.3 Nachgereichte Ergebnisse zu Zeit bis zum Übergang in die Blastenkrise .....</b>	<b>4</b>
<b>2.4 Zusammenfassung.....</b>	<b>5</b>
<b>3 Literatur .....</b>	<b>7</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib.....	2
Tabelle 2: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ( $\geq 1$ Patientin und Patient in $\geq 1$ Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib (Studie BFORE) ....	3
Tabelle 3: Ergebnisse (Übergang in Blastenkrise) – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib .....	5
Tabelle 4: Bosutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	6

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BCR-ABL	Breakpoint Cluster Region – Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog
CML	chronische myeloische Leukämie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
mITT	modifizierte ITT
Ph+ CML	Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
UE	unerwünschtes Ereignis

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 12.10.2021 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A21-79 (Bosutinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Nutzenbewertung von Bosutinib im Vergleich mit Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der chronischen Phase, wurde die randomisierte kontrollierte Studie BFORE [2] eingeschlossen. In der Studie BEFORE wurde Bosutinib mit Imatinib verglichen. Für die Nutzenbewertung wurde die modifizierte Intention to treat (mITT)-Population, die Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom umfasst, als relevante Teilpopulation herangezogen.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der folgenden vom pharmazeutischer Unternehmer (pU), mit seiner schriftlichen Stellungnahme [3], vorgelegten zusätzlichen Daten unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [4] beauftragt:

- Ergebnisse zu Zeit bis zur Transformation in die Blastenkrise (gesamter Beobachtungszeitraum)
- Folgetherapien in der Studie BFORE (mITT-Population)
- Beobachtungsdauer für die Endpunkte Transformation in die Blastenkrise und unerwünschte Ereignisse (UE) zum finalen Datenschnitt (12.06.2020)

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2 Bewertung

### 2.1 Nachgereichte Angaben zur Beobachtungsdauer für die Endpunkte Übergang in die Blastenkrise und Nebenwirkungen zum finalen Datenschnitt (12.06.2020)

Für die Studie BEFORE lagen im Dossier [4] keine Angaben zur Beobachtungsdauer für den Morbiditäts-Endpunkt Übergang in die Blastenkrise sowie wie für die Nebenwirkungen vor. Der pU hat diese Angaben mit seiner schriftlichen Stellungnahme nachgereicht. Diese sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Bosutinib N = 246	Imatinib N = 241
<b>BEFORE</b>		
<b>Beobachtungsdauer [Wochen]</b>		
Morbidität <sup>a, b</sup> (Übergang in Blastenkrise)		
Median [Min; Max]	239,6 [0,1; 255,0]	239,1 [0,1; 247,6]
Mittelwert (SD)	178,1 (86,0)	167,2 (93,7)
Nebenwirkungen <sup>c, d</sup>		
Median [Min; Max]	243,6 [5,1; 260,0]	243,3 [7,0; 249,4]
Mittelwert (SD)	178,7 (91,3)	173,1 (94,5)
<p>a. Die Transformation wurde nach Behandlungsende alle 3 Monate telefonisch abgefragt.  b. Zur Interpretation der Beobachtungsdauer in Bezug auf die Ergebnisse für den Endpunkt Übergang in die Blastenkrise siehe Abschnitt 2.3.  c. UEs wurden bis zu 28 Tage nach der letzten Behandlung erfasst.  d. Im Abgleich mit der Beobachtungsdauer zum Gesamtüberleben (siehe Tabelle 10 in der Dossierbewertung A21-79 [1]) erscheinen die Mediane und Minimum/Maximum-Werte (Bosutinib-Arm) nicht plausibel. Informationen zur Ermittlung der nachgereichten Daten fehlen.</p> <p>Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>		

Die Behandlungs- und Beobachtungsdauern sind zwischen den beiden Behandlungsarmen ausgeglichen. Die Standardabweichung ist jedoch jeweils sehr hoch.

### 2.2 Nachgereichte Ergebnisse zu Folgetherapien in der Studie BEFORE (mITT-Population)

Für die Studie BEFORE lagen im Dossier Auswertungen zu Folgetherapien für die ITT Population vor. Für die Nutzenbewertung [1] wurde die mITT Population, die Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom umfasst, als relevante Teilpopulation herangezogen. Mit seinem Dossier hatte der pU die Folgetherapien der Patientinnen und Patienten nur für die ITT Population vorgelegt. Der pU hat die Auflistung der Folgetherapien der mITT Population mit seiner schriftlichen Stellungnahme nachgereicht. Diese sind in Tabelle 2 dargestellt.



Tabelle 2: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ( $\geq 1$  Patientin und Patient in  $\geq 1$  Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib (Studie BFORE)

Studie Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Bosutinib N = 246	Imatinib N = 241
<b>BFORE</b>		
gesamt <sup>a</sup>	77 (31,3)	84 (34,9)
Dasatinib	27 (11,0)	43 (17,8)
Imatinib	37 (15,0)	13 (5,4)
Nilotinib	13 (5,3)	24 (10,0)
Bosutinib	4 (1,6)	24 (10,0)
Hydroxycarbamid	7 (2,8)	9 (3,7)
Dasatinib Monohydrat	6 (2,4)	9 (3,7)
Ponatinib	4 (1,6)	10 (4,1)
Imatinib Mesilat	7 (2,8)	3 (1,2)
Nilotinib Hydrochlorid	3 (1,2)	2 (0,8)
Asciminib	1 (0,4)	2 (0,8)
Cytarabin	1 (0,4)	1 (0,4)
Paclitaxel	1 (0,4)	0
Ponatinib Hydrochlorid	0	2 (0,8)
Anagrelid	0	1 (0,4)
Anagrelid Hydrochlorid	1 (0,4)	0
Busulfan	0	1 (0,4)
Cyclophosphamid	0	1 (0,4)
Daunorubicin	1 (0,4)	0
Doxorubicin; Vincristin	0	1 (0,4)
Fluorouracil	0	1 (0,4)
Radotinib Hydrochloride	1 (0,4)	0
Trastuzumab	1 (0,4)	0
andere antineoplastische Wirkstoffe	0	1 (0,4)
a. alle Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom, die mindestens 1 Dosis der randomisierten Studienmedikation einnahmen (mITT)		
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Studie BFORE gab es keine Einschränkungen hinsichtlich möglicher Folgetherapien. Etwa 1 Drittel der Gesamtpopulation der Studie BFORE hat bis zum vorliegenden Datenschnitt eine antineoplastische Folgetherapie erhalten, in beiden Studienarmen wurden dabei hauptsächlich weitere Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) eingesetzt (Dasatinib, Imatinib, Nilotinib). 10 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm erhielten als Folgetherapie Bosutinib. Dies entspricht zumindest für Patientinnen und Patienten, bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoptionen angesehen werden, einer

zugelassenen Therapieoption. Dazu, inwieweit diese Kriterien für alle Patientinnen und Patienten die Bosutinib als Folgetherapie erhielten erfüllt waren, liegen weiterhin keine Angaben vor.

Die eingesetzten Folgetherapien der mITT Population entsprechen grundsätzlich den Folgetherapien der ITT Population.

### **2.3 Nachgereichte Ergebnisse zu Zeit bis zum Übergang in die Blastenkrise**

Für die Studie BEFORE lagen im Dossier für den Endpunkt Übergang in die Blastenkrise Auswertungen vor in die ausschließlich Ereignisse eingingen, welche unter Einnahme der Studienmedikation auftraten. Diese Auswertungen lassen keine Aussage über den kompletten Beobachtungszeitraum zu. Daher wurde das Verzerrungspotenzial wegen der unvollständigen Beobachtung aus potenziell informativen Gründen als hoch eingeschätzt. Der pU gibt an, die Auswertungen für den Endpunkt Übergang in die Blastenkrise für den gesamten Beobachtungszeitraum mit seiner schriftlichen Stellungnahme nachzureichen. Jedoch unterscheiden sich die Mittelwerte der Beobachtungsdauern für den Endpunkt Übergang in die Blastenkrise deutlich von den Mittelwerten der Beobachtungsdauern für das Gesamtüberleben (siehe Tabelle 10 in der Dossierbewertung A21-79 [1]). Aufgrund der geringen Anzahl von Übergängen in die Blastenkrise kann dies nicht allein durch das Auftreten von Ereignissen begründet sein. Die vom pU angegebenen Zeiten scheinen daher eher der Behandlungsdauer, als der Beobachtungsdauer zum Gesamtüberleben zu entsprechen. Somit legen die Angaben zur Beobachtungsdauer nahe, dass erneut nicht die gesamte Beobachtungsdauer in der Auswertung berücksichtigt wurde.

Ob die vom pU mit seiner schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Auswertungen zum Endpunkt Übergang in die Blastenkrise tatsächlich den kompletten Beobachtungszeitraum umfassen, bleibt unklar. Somit liegt für diesen Endpunkt weiterhin ein hohes Verzerrungspotenzial wegen unvollständiger Beobachtung aus potenziell informativen Gründen vor.

Die Ergebnisse zu Zeit bis zum Übergang in die Blastenkrise sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Ergebnisse (Übergang in Blastenkrise) – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Bosutinib		Imatinib		Bosutinib vs. Imatinib HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>BFORE</b>					
<b>Morbidität</b>					
Übergang in Blastenkrise	246	– <sup>b</sup> 3 (1,2)	241	– <sup>b</sup> 1 (0,4)	2,74 [0,28; 26,40]; 0,364
a. Proportional-Subdistribution-Hazards-Modell unter Berücksichtigung der konkurrierenden Risiken Therapieabbruch (außer aufgrund von Progress) und Tod, stratifiziert nach Sokal-Score und geografischer Region					
b. der vom pU angegebene Median ist aufgrund der wenigen Ereignisse nicht sinnvoll interpretierbar					
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie					

Es zeigt sich weiterhin für den Endpunkt Übergang in die Blastenkrise kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt

## 2.4 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Bosutinib aus der Dossierbewertung A21-79 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 4 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Bosutinib unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A21-79 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 4: Bosutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens <sup>b</sup>
Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph <sup>+</sup> CML) in der chronischen Phase	<b>Imatinib</b> oder Nilotinib oder Dasatinib	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen <sup>b</sup>
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>b. In die Studie BFORE wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS <math>\geq 2</math> übertragen werden können.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; Ph<sup>+</sup> CML: Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bosutinib (chronische myeloische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 02.09.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-79\\_bosutinib\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-79_bosutinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
2. Pfizer. A Multicenter Phase 3 Randomized, Open-Label Study of Bosutinib versus Imatinib in Adult Patients with Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia; study AV001 (B1871053); Supplemental Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.
3. Pfizer. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1195: Bosutinib (chronische myeloische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/703/#beschluesse>].
4. Pfizer Pharma. Bosutinib (Bosulif); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 06.10.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/703/#dossier>.